Органы иммунной системы

Органы иммунной системы разделяют на центральные и периферические. К центральным (первичным) органам иммунной системы относят костный мозг и тимус. В центральных органах иммунной системы происходит созревание и дифференцировка клеток иммунной системы из стволовых клеток. В периферических (вторичных) органах происходит дозревание лимфоидных клеток до конечной стадии дифференцировки. К ним относят селезенку, лимфоузлы и лимфоидную ткань слизистых оболочек.

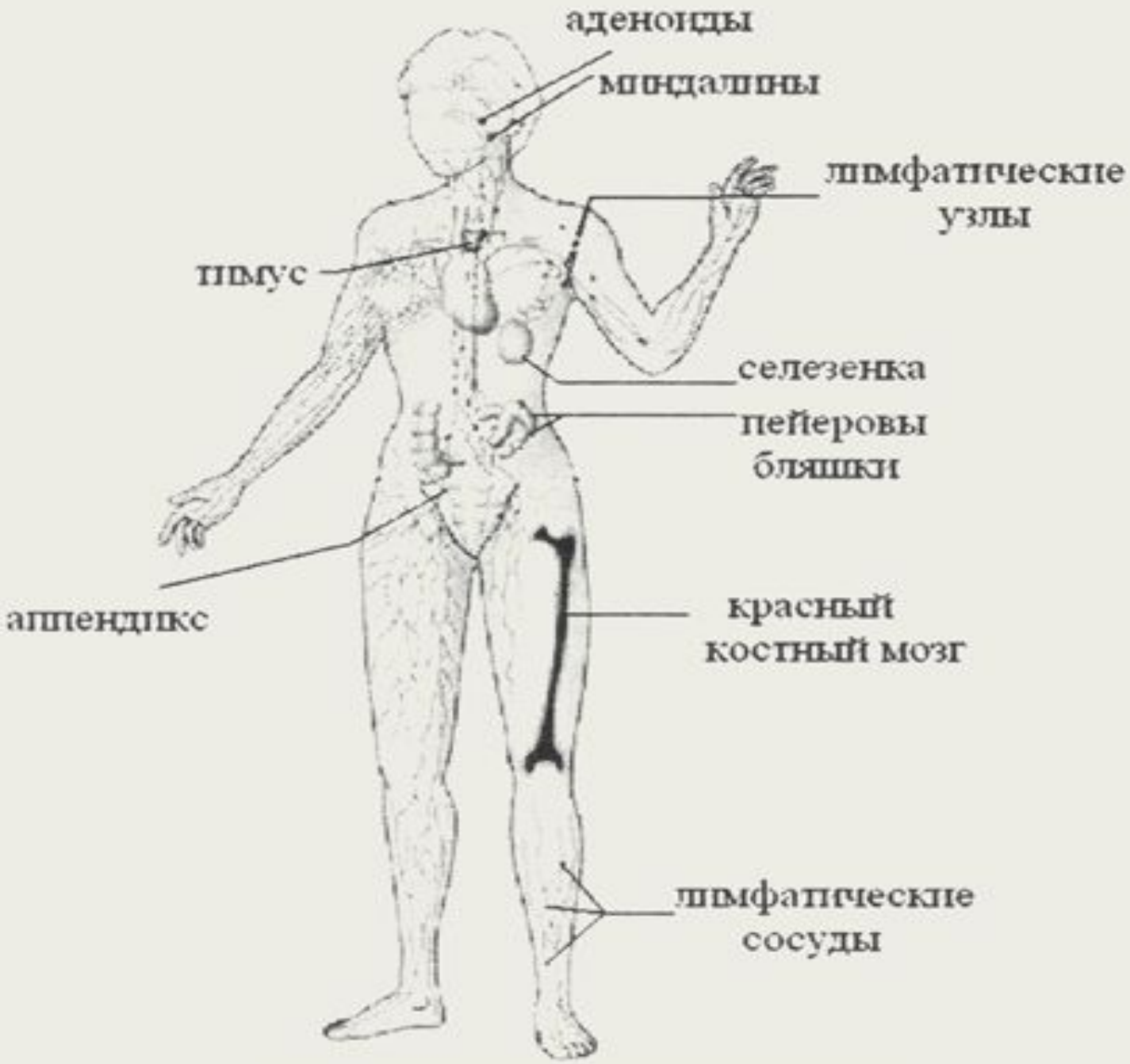
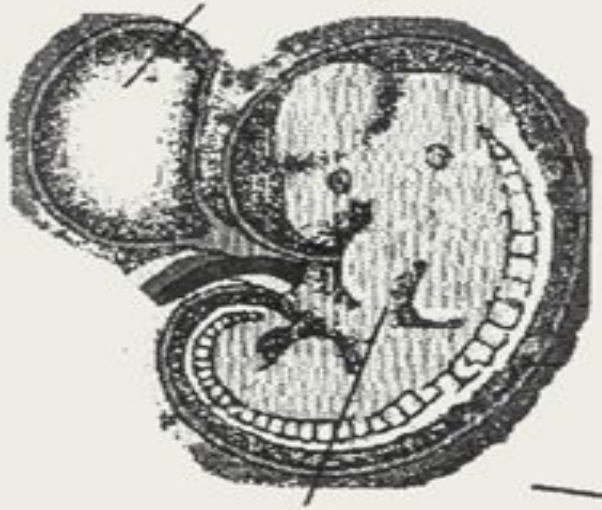


Рис. 18. Органы иммунной системы

Центральные органы иммунной системы в периоды эмбрионального и постэмбрионального развития

Желточный мешок
источник самой ранней гемопоэтической ткани, включая предшественников лимфоцитов



Фабрициева сумка
орган дифференцировки В-клеток у птиц

Печень
главный гемопоэтический орган в период эмбрионального развития

Костный мозг
созревание В-клеток, гранулоцитарно-макрофагальных клеток, эритроцитов, тромбоцитов

Тимус
созревание Т-клеток

•Центральные органы иммунной системы

Костный мозг. Здесь образуются все форменные элементы крови. Кроветворная ткань представлена цилиндрическими скоплениями вокруг артериол. Образует шнуры, которые отделены друг от друга венозными синусами. Последние впадают в центральный синусоид.

Клетки в шнурах располагаются островками. Стволовые клетки локализованы в основном в периферической части костномозгового канала. По мере созревания они перемешаются к центру, где проникают в синусоиды и затем поступают в кровь.

Миелоидные клетки в костном мозге составляют 60—65% клеток. Лимфоидные — 10-15%. 60% клеток — это незрелые клетки. Остальные — созревшие или вновь поступившие в костный мозг.

Ежедневно из костного мозга на периферию мигрирует около 200 млн. клеток, что составляет 50% от их общего количества. В костном мозге человека идет интенсивное созревание всех типов клеток, кроме Т-клеток. Последние проходят только начальные стадии дифференцировки (про-Т-клетки, мигрирующие затем в тимус). Здесь же встречаются плазматические клетки, составляющие до 2% от общего количества клеток, и продуцирующие антитела.

Тимус. Специализирован исключительно на развитии Т-лимфоцитов. Имеет эпителиальный каркас, в котором развиваются Т-лимфоциты. Незрелые Т-лимфоциты, развивающиеся в тимусе, называют тимоцитами. Созревающие Т-лимфоциты являются транзиторными клетками, поступающими в тимус в виде ранних предшественников из костного мозга (про-Т-клетки) и после созревания эмигрирующими в периферический отдел иммунной системы.

Три основные события, происходящие в процессе созревания Т-клеток в тимусе:

1. Появление у созревающих тимоцитов антигенраспознающих Т-клеточных рецепторов.

2. Дифференцировка Т-клеток на субпопуляции (CD4 и CD8).

3. Отбор (селекция) клонов Т-лимфоцитов, способных распознавать только чужеродные антигены, представляемые Т-клеткам молекулами главного комплекса гистосовместимости собственного организма.

Тимус у человека состоит из двух долек. Каждая из них ограничена капсулой, от которой внутрь идут соединительно-тканные перегородки. Перегородки разделяют на дольки периферическую часть органа — кору. Внутренняя часть органа называется мозговой.

погибающая клетка
эпителиальные клетки-няни
трабекула
тимоциты
делящийся тимоцит
кортикальная эпителиальная клетка
капсула
кортикальная зона
медуллярная зона
макрофаг
дендритная клетка
кровеносный сосуд
тельце Гассаля
медуллярная эпителиальная клетка

Строение тимуса

Протимоциты поступают в корковый слой и по мере созревания перемещаются в мозговой слой. Срок развития тимоцитов в зрелые Т-клетки — 20 дней. В тимус незрелые Т-клетки поступают, не имея на мембране маркеров Т-клеток: CD3, CD4, CD8, Т-клеточный рецептор. На ранних стадиях созревания на их мембране появляются все вышеуказанные маркеры, затем клетки размножаются и проходят два этапа селекции.

1. Позитивная селекция — отбор на способность узнавать с помощью Т-клеточного рецептора собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости. Клетки, не способные распознавать собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости, погибают путем апоптоза (программируемая клеточная смерть). Выжившие тимоциты теряют один из четырех Т-клеточных маркеров — или CD4, или CD8 молекулу. В итоге из так называемых «двойных позитивных» (CD4 CD8) тимоциты становятся одинарными позитивными. На их мембране экспрессируется или молекула CD4, или молекула CD8. Тем самым закладываются различия между двумя основными популяциями Т-клеток — цитотоксических CD8-клеток и хелперных CD4-клеток.

2. Негативная селекция — отбор клеток на их способность не узнавать собственные антигены организма. На этом этапе элиминируются потенциально аутореактивные клетки, то есть клетки, чей рецептор способен распознавать антигены собственного организма. Негативная селекция закладывает основы формирования толерантности, то есть неотвечаемости иммунной системы на собственные антигены.

После двух этапов селекции выживает всего 2% тимоцитов. Выжившие тимоциты мигрируют в мозговой слой и затем выходят в кровь, превращаясь в «наивные» Т-лимфоциты.

•Периферические лимфоидные органы

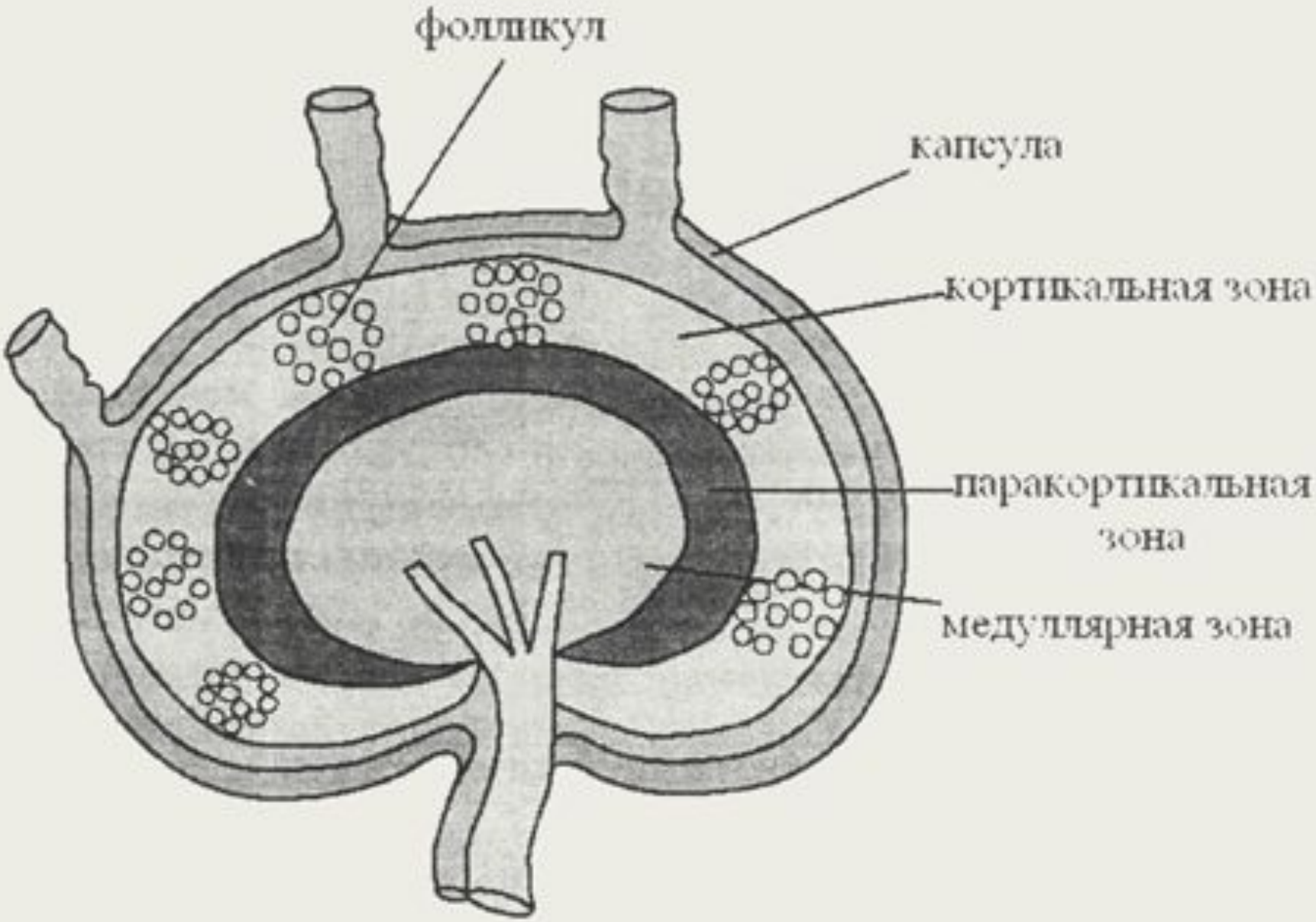
Разбросаны по всему телу. Основная функция периферических лимфоидных органов — активация наивных Т- и В-лимфоцитов с последующим образованием эффекторных лимфоцитов. Различают инкапсулированные периферические органы иммунной системы (селезенка и лимфатические узлы) и неинкапсулированные лимфоидные органы и ткани.

Лимфатические узлы составляют основную массу организованной лимфоидной ткани. Расположены регионарно и носят название в соответствии с локализацией (подмышечные, паховые, околоушные и т.д.).

Лимфатические узлы защищают организм от антигенов, проникающих через кожу и слизистые оболочки. Чужеродные антигены транспортируются в регионарные лимфоузлы по лимфатическим сосудам, или с помощью специализированных антигенпрезентирующих клеток, или с током жидкости. В лимфоузлах антигены предъявляются наивным Т-лимфоцитам профессиональными антигенпрезентирующими клетками. Результатом взаимодействия Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток является превращение наивных Т-лимфоцитов в зрелые эффекторные клетки, способные к выполнению защитных функций.

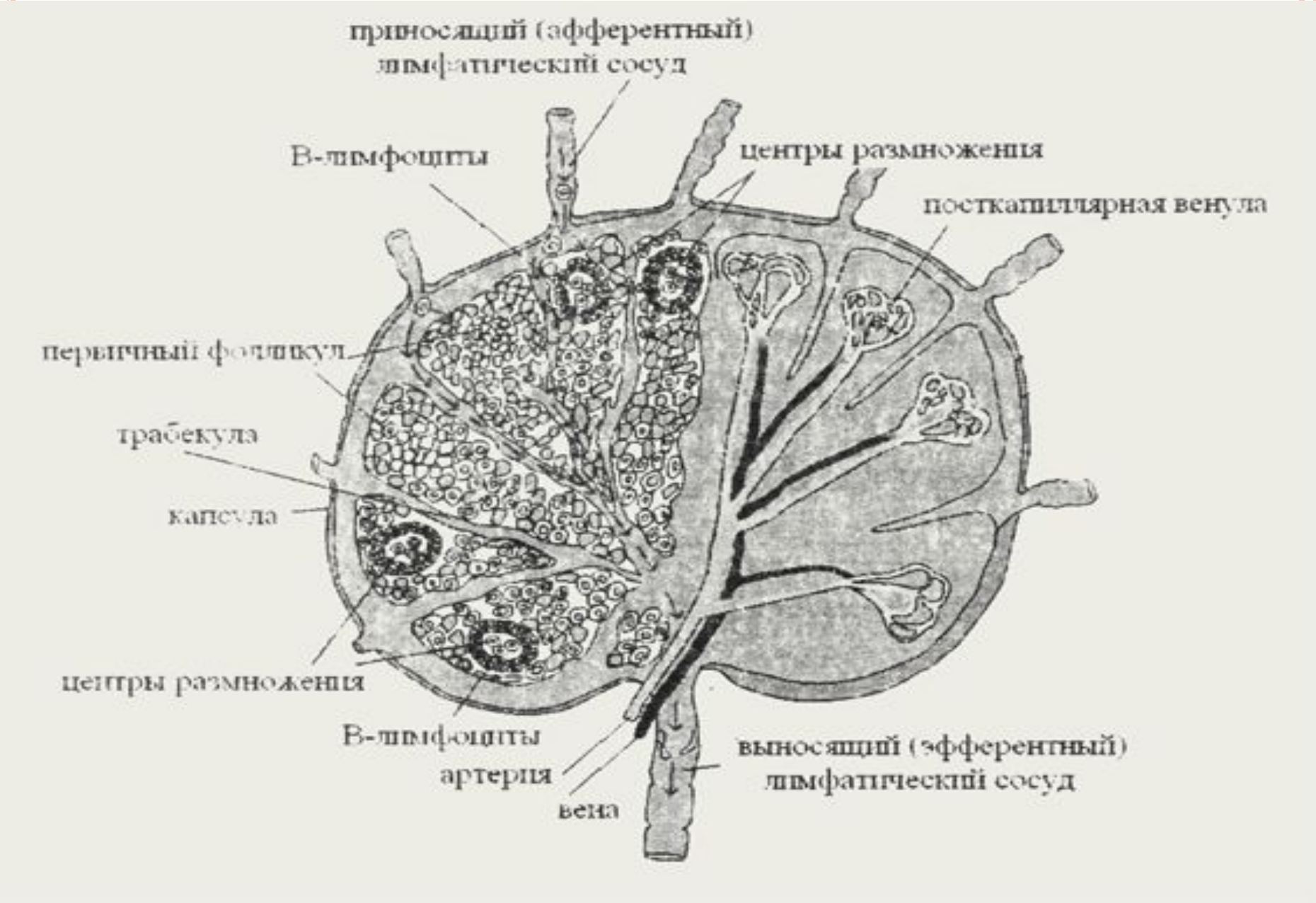
Лимфоузлы имеют В-клеточную корковую область (кортикальную зону), Т-клеточную паракортикальную область (зону) и центральную, медуллярную (мозговую) зону, образованную клеточными тяжами, содержащими Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Корковая и паракортикальная области разделены соединительнотканными трабекулами на радиальные секторы.

Схематическое расположение зон в лимфоузлах



Лимфа поступает в узел по нескольким приносящим (афферентным) лимфатическим сосудам через субкапсулярную зону, покрывающую корковую область. Из лимфоузла лимфа выходит по единственному выносящему (эфферентному) лимфатическому сосуду в области так называемых ворот. Через ворота по соответствующим сосудам в лимфоузел поступает и выходит кровь. В корковой области располагаются лимфоидные фолликулы, содержащие центры размножения, или «зародышевые центры», в которых идет дозревание В-клеток, встретившихся с антигеном.

Строение лимфатического узла



Процесс дозревания называют аффинным созреванием. Он сопровождается соматическими гипермутациями вариабельных генов иммуноглобулинов, идущих с частотой, в 10 раз превышающей частоту спонтанных мутаций. Соматические гипермутации приводят к повышению аффинности антител с последующим размножением и превращением В-клеток в плазматические антителопродуцирующие клетки. Плазматические клетки представляют собой конечный этап созревания В-лимфоцитов.

В паракортикальной области локализованы Т-лимфоциты. Ее называют Т-зависимой. В Т-зависимой области содержится много Т-клеток и клеток, имеющих множественные выросты (дендритные интердигитальные клетки). Эти клетки являются антигенпрезентирующими клетками, поступившими в лимфоузел по афферентным лимфатическим сосудам после встречи на периферии с чужеродным антигеном. Наивные Т-лимфоциты, в свою очередь, поступают в лимфоузлы с током лимфы и через посткапиллярные венулы, имеющие участки так называемого высокого эндотелия.

В Т-клеточной области происходит активация наивных Т-лимфоцитов с помощью антигенпрезентирующих дендритных клеток. Активация приводит к пролиферации я образованию клонов эффекторных Т-лимфоцитов, которые также называют армированными Т-клетками. Последние являются конечным этапом созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Они покидают лимфоузлы для выполнения эффекторных функций, на реализацию которых были запрограммированы всем предшествующим развитием.

Селезенка — крупный лимфоидный орган, отличающийся от лимфоузлов наличием большого количества эритроцитов. Основная иммунологическая функция состоит в накоплении антигенов, принесенных с кровью, и в активации Т- и В-лимфоцитов, реагирующих на принесенный кровью антиген. В селезенке различают два основных типа тканей: белую пульпу и красную пульпу.

Белая пульпа состоит из лимфоидной ткани, образующей вокруг артериол периартериолярные лимфоидные муфты. В муфтах имеются Т- и В-клеточные области. Т-зависимая область муфты, подобная Т-зависимой области лимфоузлов, непосредственно окружает артериолу. В-клеточные фолликулы составляют В-клеточную область и расположены ближе к краю муфты. В фолликулах находятся центры размножения, подобные зародышевым центрам лимфоузлов. В центрах размножения локализованы дендритные клетки и макрофаги, презентирующие антиген В-клеткам с последующим превращением последних в плазматические клетки. Созревающие плазматические клетки по сосудистым перемычкам проходят в красную пульпу.

Красная пульпа — ячеистая сеть, образованная венозными синусоидами, клеточными тяжами и заполненная эритроцитами, тромбоцитами, макрофагами, а также другими клетками иммунной системы. Красная пульпа является местом депонирования эритроцитов и тромбоцитов. Капилляры, которыми заканчиваются центральные артериолы белой пульпы, свободно открываются как в белой пульпе, так и в тяжах красной пульпы. Клетки крови, достигнув тяжей красной пульпы, задерживаются в них. Здесь макрофаги распознают и фагоцитируют отжившие эритроциты и тромбоциты. Плазматические клетки, переместившиеся в белую пульпу, осуществляют синтез иммуноглобулинов. Не поглощенные и не разрушенные фагоцитами клетки крови проходят сквозь эпителиальную выстилку венозных синусоидов и возвращаются в кровоток вместе с белками и другими компонентами плазмы.

Неинкапсулированная лимфоидная ткань

Большая часть неинкапсулированной лимфоидной ткани расположена в слизистых оболочках. Кроме того, неинкапсулированная лимфоидная ткань локализована в коже и других тканях.

Лимфоидная ткань слизистых оболочек защищает только слизистые поверхности. Это отличает ее от лимфоузлов, защищающих от антигенов, проникающих как через слизистые, так и через кожу. Основной эффекторный механизм местного иммунитета на уровне слизистой оболочки — продукция и транспорт секреторных антител класса IgA непосредственно на поверхность эпителия. Чаще всего чужеродные антигены поступают в организм через слизистые оболочки. В связи с этим антитела класса IgA продуцируются в организме в наибольшем количестве относительно антител других изотипов (до 3 г в сутки).

К лимфоидной ткани слизистых оболочек относятся:

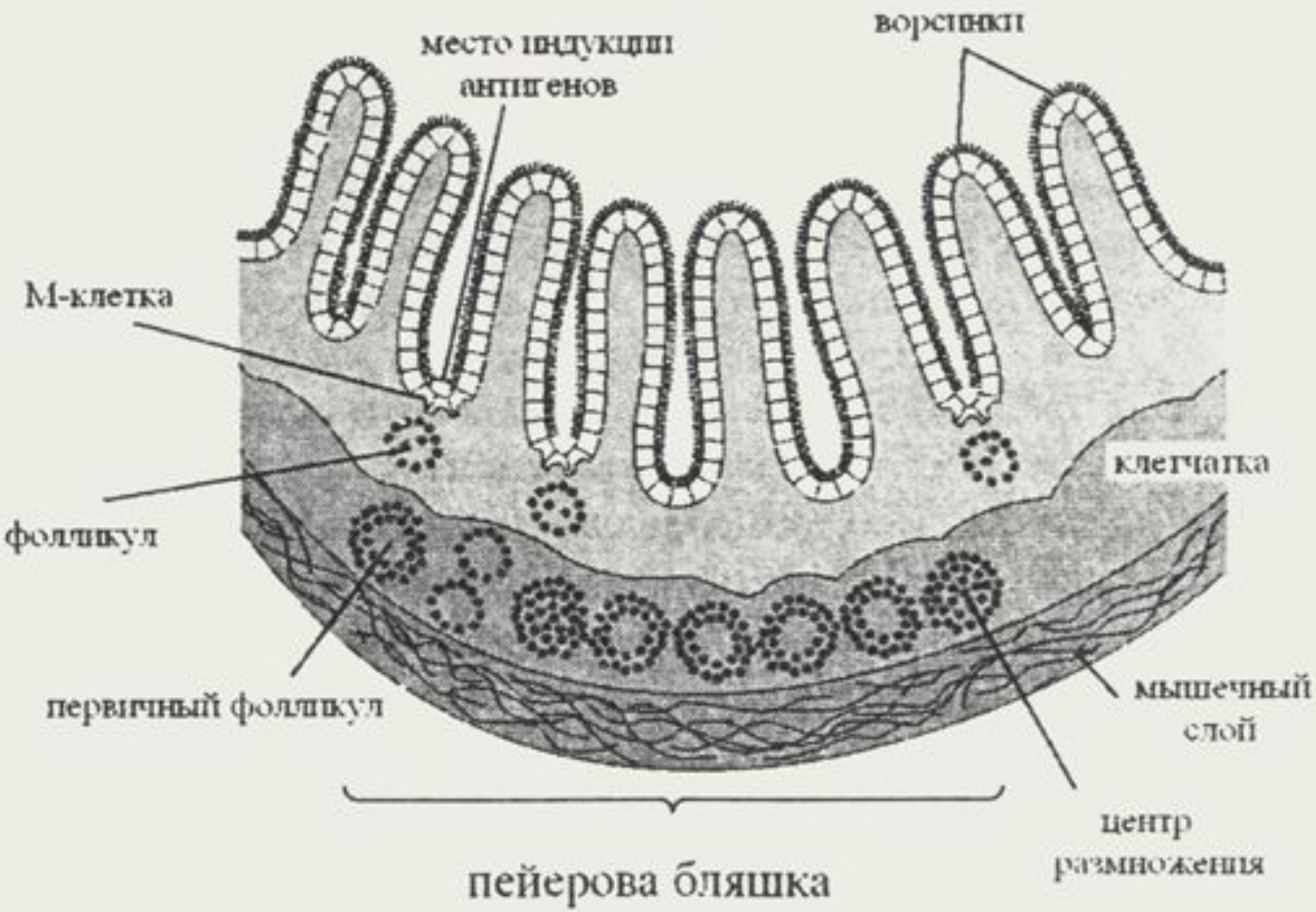
— Лимфоидные органы и образования, ассоциированные с желудочно-кишечным трактом (GALT — gut-associated lymphoid tissues). Включают лимфоидные органы окологлоточного кольца (миндалины, аденоиды), аппендикс, пейеровы бляшки, внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишечника.

— Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT — bronchial-associated lymphoid tissue), а также внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки дыхательных путей.

— Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT — mucosal associated lymphoid tissue), включающая в качестве основного компонента лимфоидную ткань слизистой урогенитального тракта.

Лимфоидная ткань слизистой локализована чаще всего в базальной пластине слизистых оболочек (lamina propria) и в подслизистой. Примером лимфоидной ткани слизистой могут служить пейеровы бляшки, встречающиеся обычно в нижней части подвздошной кишки. Каждая бляшка примыкает к участку эпителия кишки, называемому эпителием, ассоциированным с фолликулами. Этот участок содержит так называемые М-клетки. Через М-клетки в субэпителиальный слой из просвета кишечника поступают бактерии и другие чужеродные антигены.

Строение пейеровой бляшки



Основная масса лимфоцитов пейеровой бляшки приходится на В-клеточный фолликул с зародышевым центром посередине. Т-клеточные зоны окружают фолликул ближе к слою эпителиальных клеток.

Основная функциональная нагрузка пейеровых бляшек — активация В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазмоциты, продуцирующие антитела классов IgA и IgE.

Кроме организованной лимфоидной ткани в эпителиальном слое слизистых и в lamina propria встречаются также единичные диссеминированные Т-лимфоциты. Они содержат как αβ Т-клеточный рецептор, так и γδ Т-клеточный рецептор.

В дополнение к лимфоидной ткани слизистых поверхностей в состав неинкапсулированной лимфоидной ткани включают:

— ассоциированную с кожей лимфоидную ткань и внутриэпителиальные лимфоциты кожи;

— лимфу, транспортирующую чужеродные антигены и клетки иммунной системы;

— периферическую кровь, объединяющую все органы и ткани и осуществляющую транспортно-коммуникационную функцию;

— скопления лимфоидных клеток и единичные лимфоидные клетки других органов и тканей.

Примером могут служить лимфоциты печени. Печень выполняет достаточно важные иммунологические функции, хотя в строгом смысле для взрослого организма не считается органом иммунной системы. Тем не менее в ней локализована почти половина тканевых макрофагов организма. Они фагоцитируют и расщепляют иммунные комплексы, которые приносят сюда на своей поверхности эритроциты. Кроме того, предполагается, что лимфоциты, локализованные в печени и в подслизистой кишечника, обладают супрессорными функциями и обеспечивают постоянное поддержание иммунологической толерантности (неотвечаемости) к пище.